

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03572

研究課題名(和文) 糖尿病の血管合併症におけるPericyte老化の役割の解明

研究課題名(英文) The role of Pericyte Senescence in Diabetic Complications

研究代表者

前澤 善朗 (Maewaza, Yoshiro)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：80436443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究においては、高齢者に見られる心臓の線維化における転写因子Tcf21の機能を解析し、この遺伝子がPdgf受容体の発現を介して細胞増殖やマトリクス発現を制御し、少なくとも胎生期の線維芽細胞では、線維化を促進する働きを有することを明らかにした。また、腎臓の老化と線維化についても検討し、高齢マウスと高齢糖尿病マウスにおいては線維化が促進され、細胞外マトリクス発現が増加し、糸球体構造の単純化と血管分布の減少、そして細胞老化が進行することが判明した。さらに、シングルセル解析を行うと、その背景には線維芽細胞の遊走やPericyteにおけるTgfbシグナルの関与が推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、心臓と腎臓における、加齢に伴う線維化の機序解明を行っている。腎臓においては老化に伴う線維化や血管の減少を捕捉し、高齢マウスを用いたシングルセル解析まで到達した。今までの高齢個体の腎臓のシングルセル解析は尿細管を対象とした解析がほとんどであり、本検討により頻度の低い細胞種における老化の役割が解明できると期待される。また、本検討によって得られる老化に伴う線維化の基盤情報は、腎臓の線維化のみならず多くの加齢関連疾患に共通するメカニズム解明につながり、加齢関連疾患に共通する治療方法へのブレークスルーをもたらす可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed the role of the transcription factor Tcf21 in cardiac fibrosis, that is often observed in the elderly people. We found that Tcf21 regulates cell proliferation and matrix expression via Pdgf receptor pathway, and functions to promote fibrosis, at least in embryonic fibroblasts. We also examined kidney aging and fibrosis, and found that fibrosis is promoted in aged mice and aged diabetic mice, with increased extracellular matrix expression, altered glomerular structure, decreased vascular distribution, and cellular senescence. Single cell analysis showed that fibroblast migration and Tgfb signaling in fibroblast and pericytes are involved in the background of this fibrosis.

研究分野：代謝、内分泌学

キーワード：細胞老化 線維化

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた本邦では 70 歳以上人口の 40%が耐糖能異常を有しており、腎症や動脈硬化などの血管合併症は患者晩年の予後と QOL を規定する、大きな問題となっている。また、尿蛋白を伴う古典的な糖尿病性腎症が減少する一方、尿蛋白を伴わない糖尿病性腎臓病や、心不全が増加しており、その機序として組織の線維化が想定されている(Shimokawa, Eur J Heart Fail 2011. Kume, J Diabetes Investig 2019)。

近年、血管壁 Pericyte が、腎臓や心臓の組織損傷に際して myofibroblast transformation を起こし線維化を担うことがわかってきた。さらに、癌細胞ニッチを形成すること、内皮とともに血液脳関門を形成すること、一部は Mesenchymal stem cell(MSC)の形質を有し、軟骨、骨や脂肪への多分化能を有することが報告され、その多様な機能が注目されている (Armulik, Dev Cell 2011)。一方で糖尿病状態においては、網膜、骨髄、筋肉において Pericyte の数が減少すること、糖尿病性腎臓病において Pericyte が腎間質の線維化を促進すること、膵島において Pericyte 障害がインスリン分泌を阻害することが報告されており、糖尿病合併症の病態形成における Pericyte の機能異常が示唆されている。また、老化した腎臓においては Pericyte が減少する(Stefanska, Aging 2015)ことから、老化により Pericyte 障害が起こることが想定されるが、一方で、高齢糖尿病患者の糖尿病性腎臓病や心不全において、Pericyte の老化が関与しているか否かは、未だ不明であった。

一方、申請者らは腎臓、心臓、脂肪などの Pericyte に共通して発現する転写因子 Tcf21 の機能解析を行ってきた。Tcf21 は欠損マウスが心奇形と肺、腎の低形成により出生直後に死亡することから、臓器発生の制御因子として知られている。申請者らは、Tcf21 が腎臓の間質細胞と尿細管細胞のクロストークに必須であること、ポドサイトの発分化に必須であり、心臓発生の転写ネットワーク形成にも重要な役割を果たすことを報告した (Maezawa JASN 2014, Ide, Maezawa JASN 2018, Harel, Maezawa PNAS 2013)。

一方で、Tcf21 の Pericyte の老化や心臓の線維化における役割は未だ明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では、遺伝子改変動物や、高齢マウスや Werner 症候群患者 iPS 細胞から分化誘導した腎臓のオルガノイドを用いて、高齢糖尿病患者の血管合併症や心臓線維化における Pericyte 老化の関与を明らかにすることを目的とした。加えて、Pericyte 老化における Tcf21 の役割の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1)心臓の線維化における転写因子 Tcf21 の役割

Tcf21 のノックアウトマウスは出生直後に死亡することから、ROSA-rtta, tetOCre, Tcf21floxed/floxed マウス (以下 iTcf21 マウス) を作成、出生後から 3 週間 Tcf21 の gene deletion を誘導し、その後 6 週齢にてイソプロテレノール (200mg/kg) を投与し、7 日ごと 28 日後に表現系を比較検討した。また、pericyte を含むマウス心臓の fibroblast 分画を培養し Tcf21no 有無による遺伝子発現の違いについて比較検討した。

(2) 老化糖尿病マウス腎臓の組織学的解析

若年マウス、高齢マウスにそれぞれ Streptozotocin 100mg/kg x5 日間を腹腔内注射し、また適宜追加投与を行って糖尿病を惹起し、3 ヶ月後に屠殺し組織学的検討を行った。また、尿蛋白や BUN, Cre を評価した。加えて、細胞老化の指標として Senescence associated beta-Gal(SA-βGal)染色を行い、病態と老化との関連についての検討を試みた。P16 や P21 などの一般的な老化マーカーについても、免疫染色レベルで検討した。

(3) マウス腎臓老化のシングルセル解析

最後に、腎臓の老化について、シングルセルレベルで検討を行った。若年マウス、高齢マウスの腎臓を摘出し、リベラーゼ、トリプシンを用いてシングルセル化した。単純な whole kidney の高齢マウス腎臓の検討はすでに公表されているが、これらの検討では細胞数が dominant である尿細管の健闘がほとんどで、内皮細胞やポドサイトなど比較的少数の細胞種の老化形質の解明はなされていないため、Magnetic associated cell sorting を用いて近位尿細管を除去しその他の細胞種を濃縮して検討した。

(4) Werner 症候群 iPS 細胞から分化誘導した腎臓オルガノイドの解析

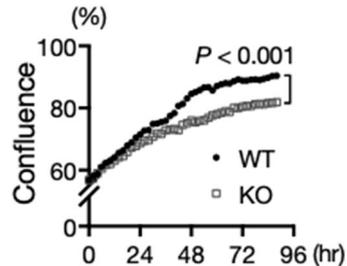
iPS 細胞に対して既報に基づいて分化誘導を行い、ポドサイトマーカーや尿細管マーカーなどを用いて、表現形を検討した。

4 . 研究成果

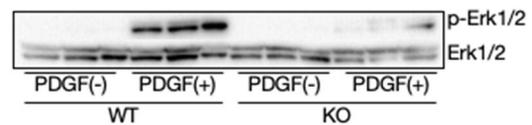
(1) Tcf21 は心臓の繊維化において保護的か疾患促進的か？

心臓において Pericyte や心臓線維芽細胞が Tcf21 を発現していることが知られている。そこで高齢者に高頻度に見られる心臓の線維化における Tcf21 の役割を明らかにするために、Tcf21KO マウスの胎児 E18.5 から心臓線維芽細胞を単離した。単離された Tcf21 KO 線維芽細胞および CRISPR を用いて TCF21 遺伝子を欠失させた培養ヒト心筋線維芽細胞を解析したところ、Tcf21KO 線維芽細胞は細胞増殖が低下しており、細胞外マトリクス発現が低下していた。すなわち、Tcf21 は少なくとも embryo 時点においては線維化促進的に働くと考えられた。特に、線維芽細胞増殖の重要な制御因子である Pdgfrb-Erk 経路が、Tcf21 ノックアウト線維芽細胞では著しく抑制され、Pdgfrb の遺伝子発現の低下と、Erk のリン酸化の低下が認められた。クロマチン免疫沈降 (ChIP-seq) により、Tcf21 が COL1A1、COL3A1、IL6、PDGFRB などの遺伝子座に直接結合していることが示された。RNA-seq と ChIP-seq データを用いた多層解析により、細胞外マトリクス産生、細胞増殖、成長因子結合、炎症など、線維芽細胞活性化に關与する経路が同定された。さらに、iTcf21 マウスはインプロテレノール注射やストレプトゾトシン誘発糖尿病と高脂肪食による代謝過負荷で誘導される心線維症に抵抗性であった。以上から、Tcf21 は、遺伝子座に直接結合し、Pdgfrb シグナルを介して増殖と細胞外マトリクス産生を刺激する、線維化促進的に働く新規の心臓線維芽細胞活性化制御因子であることが明らかとなった。一方で、近年の報告で我々の結果と異なり、Tcf21 が心臓線維化に抑制的に働くとする報告もあることから、心臓の線維化をきたしやすい高齢者において Tcf21 の機能抑制が治療目的に資するの否かは今後の課題である。

Tcf21 KO 心臓線維芽細胞における細胞増殖の低下



Tcf21 KO 心臓線維芽細胞における MAPKシグナルの低下



(2) 老化マウス腎臓の組織学的解析

続いて、老化腎臓における Pericyte 老化の役割を解明するために、高齢マウス、高齢 STZ 糖尿病マウスを屠殺して組織学的解析並びに生理学的解析を行なった。107 週齢 ~ 117 週齢の高齢雄マウスの検討では、腎臓の重量が高齢マウスで若年マウスと比較して有意に増加していたが、他に BUN、クレアチニン、体重において高齢と若齢の間で有意差は認められなかった。

組織学的検討では、高齢マウスにおいて masson trichrome 染色陽性の線維化領域の増加を認め、加えてこの線維化は高齢+STZ 糖尿病においてさらに拡大していた。また、高齢マウスにおいては尿細管傷害マーカーである Kim-1 や NGal の増加が免疫染色、mRNA レベルの双方において認められ、糸球体構造の単純化、内皮細胞の減少、Peritubular capillary の減少が認められた。また、高齢マウスでは SA-bGal の陽性領域の増加も認められ、老化が線維化促進的に作用していることが推察された。

(3) マウス腎臓老化のシングルセル解析

Whole kidney のレベルでは、高齢マウスの腎臓においては、Col1a1, Cdkn2a(p16), Il1b, Ccl2, Tnfa の発現が増加していた。高齢マウスにおいて増加した遺伝子の Gene Ontology 解析を行うと、DNA damage response や Defective of homologous recombination repair といった ontology term が認められ、その構成遺伝子として多くの DNA2 本鎖切断に関与する遺伝子群の発現増加が認められた。

更にこの表現形のメカニズムを詳細に検討するため、老化マウスの腎臓を用いてシングルセル RNA-seq による解析を行なった。存在頻度の低い細胞を濃縮するため、近位尿細管を除去して行なった解析で、腎臓の細胞は 34 個のクラスターに分類され、内皮細胞など各クラスターにおいて増減する遺伝子を同定した。一例として、老化 pericyte においては、線維芽細胞の遊走や、Tgfb1 経路に関する遺伝子発現が増加していることが判明し、線維化との関連が推察された。

(4) Werner 症候群 iPS 細胞由来の腎臓オルガノイドの解析

本研究は腎臓発生研究の第一人者である熊本大学の西中村先生との共同研究で行っている。分化誘導後の形質解析では、ポドサイトなどの各コンポーネントは正常に分化誘導されており、腎臓の発生に異常はないという患者のフェノタイプと矛盾しない所見であった。

結論

以上の結果から転写因子 Tcf21 が心臓の線維化に関与する、pericyte や線維芽細胞の形質決定に関与する遺伝子であることが判明した。

加えて、高齢マウスのシングルセル解析においては、細胞老化が線維化促進的に作用していることを示唆する知見が得られた。一方で、P21 や p16 といった伝統的な老化マーカーと、炎症や線維化関連遺伝子の発現増加の関連ははっきりとは示されなかった。今後、このような組織内における細胞老化への介入について、検討していきたいと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Koshizaka Masaya, Maezawa Yoshiro, Maeda Yukari, Shoji Mayumi, Kato Hisaya, Kaneko Hiyori, Ishikawa Takahiro, Kinoshita Daisuke, Kobayashi Kazuki, Kawashima Junji, Sekiguchi Akiko, Motegi Sei-ichiro, Nakagami Hironori, Yamada Yoshihiko, Tsukamoto Shinji, Taniguchi Akira, Kuzuya Masafumi, Takemoto Minoru, Yokote Koutaro	4. 巻 12
2. 論文標題 Time gap between the onset and diagnosis in Werner syndrome: a nationwide survey and the 2020 registry in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 24940 ~ 24956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.202441	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi Akira, Tanaka Yasuhito, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Tsukamoto Kazuhisa, Mori Seiji, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020 8. Calcification in tendons associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 163 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsukamoto Kazuhisa, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seiji, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020 1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 133 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14095	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Yoshitaka, Takemoto Minoru, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non surgical and surgical treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 153 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14096	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Tsukamoto Kazuhisa, Mori Seijiro, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 3. Diabetes associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 142 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuzuya Masafumi, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei Ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 2. Sarcopenia associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 139 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mori Seijiro, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 4. Osteoporosis associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 146 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Motegi Sei ichiro, Takemoto Minoru, Taniguchi Toshibumi, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 7. Skin ulcer associated with Werner syndrome: Dermatological treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 160 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi Toshibumi, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020.5.Infection associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 150 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takemoto Minoru, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Preface to Management guideline for Werner syndrome 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 131 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koshizaka Masaya, Ishikawa Ko, Ishibashi Ryoichi, Takahashi Sho, Sakamoto Kenichi, Yokoh Hidetaka, Baba Yusuke, Ide Shintaro, Ide Kana, Ishikawa Takahiro, Onishi Shunichiro, Kobayashi Kazuki, Takemoto Minoru, Horikoshi Takuro, Shimofusa Ryota, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: Sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 183 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-020-00949-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Takayama Naoya, Uchi Yasuo, Kaneko Hiyori, Kinoshita Daisuke, Takada-Watanabe Aki, Oshima Motohiko, Koshizaka Masaya, Ogata Hideyuki, Kubota Yoshitaka, Mitsukawa Nobuyuki, Eto Koji, Iwama Atsushi, Yokote Koutaro	4. 巻 13
2. 論文標題 Fibroblasts from different body parts exhibit distinct phenotypes in adult progeria Werner syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 4946 ~ 4961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.202696	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Takahiro, Takemoto Minoru, Akimoto Yoshihiro, Takada-Watanabe Aki, Yan Kunimasa, Sakamoto Kenichi, Maezawa Yoshiro, Suguro Miyuki, He Liqun, Tryggvason Karl, Betsholtz Christer, Yokote Koutaro	4. 巻 6
2. 論文標題 A novel podocyte protein, R3h domain containing-like, inhibits TGF- β -induced p38 MAPK and regulates the structure of podocytes and glomerular basement membrane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 859-876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00109-021-02050-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Daisuke, Kato Hisaya, Kaneko Hiyori, Ishikawa Takahiro, Teramoto Naoya, Tsukagoshi Ayano, Maeda Yukari, Minamizuka Takuya, Hayashi Aiko, Shoji Mayumi, Sawada Daisuke, Funayama Shinichiro, Koshizaka Masaya, Ogata Hideyuki, Kubota Yoshitaka, Mitsukawa Nobuyuki, Takemoto Minoru, Yokote Koutaro, Maezawa Yoshiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Case of Werner syndrome with significant improvement of refractory skin ulcer despite fibroblast cellular senescence	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 239 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14546	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Finer Gal, Maezawa Yoshiro, Ide Shintaro, Onay Tuncer, Souma Tomokazu, Scott Rizaldy, Liang Xiaoyan, Zhao Xiangmin, Gadhvi Gaurav, Winter Deborah R., Quaggin Susan E., Hayashida Tomoko	4. 巻 3
2. 論文標題 Stromal Transcription Factor 21 Regulates Development of the Renal Stroma via Interaction with Wnt/ β -Catenin Signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 1228 ~ 1241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.0005572021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hisaya, Koshizaka Masaya, Kaneko Hiyori, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro	4. 巻 17
2. 論文標題 Lifetime extension and the recent cause of death in Werner syndrome: a retrospective study from 2011 to 2020	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-022-02383-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miller Danny E., Lee Lin, Galey Miranda, Kandhaya-Pillai Renuka, Tischkowitz Marc, Amalnath Deepak, Vithlani Avadh, Yokote Koutaro, Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Takada-Watanabe Aki, Takemoto Minoru, Martin George M., Eichler Evan E., Hisama Fuki M., Oshima Junko	4. 巻 59
2. 論文標題 Targeted long-read sequencing identifies missing pathogenic variants in unsolved Werner syndrome cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2022-108485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Nishijima Dai, Iwamoto Eisuke, Takeda June, Kanamori Takashi, et al.	4. 巻 109
2. 論文標題 A high prevalence of myeloid malignancies in progeria with Werner syndrome is associated with p53 insufficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 11 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2022.02.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前澤 善朗
2. 発表標題 シンポジウム3 AMED老化拠点からの発信「早老症ウェルナー症候群の臨床症候と細胞老化」
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前澤 善朗、加藤 尚也、越坂 理也、横手幸太郎
2. 発表標題 シンポジウム 9 DNA損傷応答と老化の表現型「早老症に見る細胞老化と個体老化」
3. 学会等名 第20回抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuya Minamizuka, Yoshiro Maezawa, Haruhide Udagawa, Yusuke Baba, Masaya Koshizaka, Yusuke Endo, Kazuki Yasuda, Koutaro Yokote
2. 発表標題 Role of Transcription Factor TCF21 in Adipocyte Progenitor Cells of Visceral Fat
3. 学会等名 American Diabetes Association's 80th Scientific Sessions
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南塚拓也、前澤善朗、馬場雄介、遠藤裕介、宇田川陽秀、安田和基、横手幸太郎
2. 発表標題 内臓脂肪に発現する転写因子Tcf21の脂肪前駆細胞制御における役割
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金子ひより、加藤尚也、木下大輔、前澤喜朗、横手幸太郎
2. 発表標題 NMN添加による早老症コケイン症候群iPS細胞のアポトーシス抑制
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前澤善朗、加藤尚也、横手幸太郎
2. 発表標題 Werner症候群 Update -遺伝性早老症にみる細胞老化と疾病-
3. 学会等名 脳心血管抗加齢研究会第19回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前澤善朗、加藤尚也、横手幸太郎
2. 発表標題 遺伝性早老症ウェルナー症候群に見る老化のメカニズム
3. 学会等名 第95回日本生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前澤善朗
2. 発表標題 高齢者糖尿病診療ガイドラインにみる栄養管理
3. 学会等名 第44回日本臨床栄養学会総会・第43回日本臨床栄養協会総会・第20回大連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前澤善朗
2. 発表標題 遺伝性早老症ウェルナー症候群とiPS細胞
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiro Maezawa
2. 発表標題 Diabetic Complications and Aging Related Genes
3. 学会等名 19th International symposium on atherosclerosis (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	越坂 理也 (Koshizaka Masaya) (30466700)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	
研究分担者	加藤 尚也 (Kato Hisaya) (90841974)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------